На правах рукописи

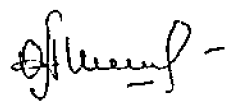
ШЕМЯКИНА
Олеся Александровна

РЕАКЦИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ С НИТРИЛАМИ α,β-АЦЕТИЛЕНОВЫХ γ-ГИДРОКСИКИСЛОТ

Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Иркутск – 2006

Работа выполнена в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель	доктор химических наук Малькина Анастасия Григорьевна
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Чернов Николай Федорович
	доктор химических наук Рулев Александр Юрьевич
Ведущая организация	Иркутский государственный университет

Защита состоится 24 октября 2006 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 при Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН).

Автореферат разослан 22 сентября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета д.х.н. Тимохина Л. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Полифункциональные ацетиленовые соединения в связи с особенностями их строения и широким спектром биологического действия представляют значительный интерес для тонкого органического синтеза как универсальные блок-синтоны, так и направленного поиска на их основе лекарственных средств, препаратов для сельского хозяйства. Особенно интенсивно исследуются ацетиленовые соединения, содержащие сильные акцепторные заместители у тройной связи – активированные ацетилены (кислоты и их эфиры, амиды, кетоны, альдегиды, нитрилы, сульфоны и т.п). Интерес к таким соединениям понятен: сильный акцептор электронов у тройной связи резко повышает ее электрофильность, что позволяет осуществлять характерные для ацетиленов реакции нуклеофильного присоединения в очень мягких условиях, часто количественно и стереоселективно, не прибегая к катализаторам и сверхосновным реагентам. Появляется возможность однореакторной сборки сложных полициклических структур. Это стимулирует как теоретические исследования, так и поиск в данном ряду новых биологически активных соединений.

В последнее время особенно привлекают внимание ацетилены, активированные нитрильной группой – нитрилы α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот (гидроксиалкинонитрилы) – предшественники многих биологически важных классов соединений, в частности аскорбиновой, пенициллоновой и тетроновых кислот и их тиольных аналогов. На основе нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот разработана серия новых синтетических методов и реакций. Большинство из них осуществляется "биомиметически", при физиологических температурах (как в живых организмах – водная среда, комнатная температура). При этом идет легкая самосборка сложных многофункциональных гетероциклических ансамблей из нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот, аммиака, аминов, азид-, гидроксид-, галогенид-, сульфид- или тиоцианат-анионов. До настоящего исследования в реакцию нуклеофильного присоединения с простейшими нуклеофилами (аммиак, метиламин) не были вовлечены нитрилы α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот, содержащие ароматические заместители, не исследовались реакции ароматических (анилин и его производные), гетероароматических (тетразол) нуклеофилов, алифатических аминокислот, а также цианид-иона с алифатическими нитрилами α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме 2: "Новые методы, реакции и интермедиаты для тонкого органического синтеза на базе ацетилена и его производных" (№ государственной регистрации 01200406373), а также по программе интеграционного проекта "Разработка лекарственных и

профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и реализация" (Проект № 146), Госконтракта "Роль межзвездного цианацетилена, карбидов металлов и тетрапиррольных преобразователей солнечной энергии в происхождении жизни" (Программа 25). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Фонда Президента Российской Федерации (Грант НШ-2241.2003.3) и Российского фонда фундаментальных исследований (Грант 02-03-32400).

Цель работы. Изучение закономерностей и особенностей гетероциклизации нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот в биомиметических условиях под действием *N*-нуклеофилов и цианид-иона, разработка на этой основе методов синтеза новых функционализированных иминодигидрофуранов и гетероциклических систем, состоящих из нескольких сопряженных иминодигидрофуранов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Получены новые данные о поведении нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот в реакциях с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. Показано, что взаимодействие таких типичных *N*-нуклеофилов как аммиак, метиламин, анилин, *N*-метиланилин, 2-нафтиламин, тетразол с нитрилами α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот протекает в мягких условиях (в большинстве случаев без катализатора, в водной среде) и сопровождается образованием (в ряде случаев – стереоселективным) сложных многофункциональных гетероциклических ансамблей.

Впервые осуществлен направленный синтез сопряженных гетероциклических систем – иминодигидрофуранов, содержащих ароматические заместители, и показано, что нуклеофильное присоединение аммиака (25%-ный водный раствор) и метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрилу протекает с образованием 4-амино(метиламино)-2-иминодигидрофуранов.

В результате каскадных реакций 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила с анилином, *N*-метиланилином и 2-нафтиламином осуществлена однореакторная сборка полисопряженных гетероциклических систем – ариламино-бис(иминодигидрофуранов).

Методом рентгеноструктурного анализа впервые установлено, что формирование иминодигидрофурановых структур при циклизации гидроксиалкенонитрилов – стереоселективный процесс, приводящий к иминогруппам *син*-конфигурации по отношению к атому кислорода фуранового кольца.

На примере тетразола и нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот найден подход к синтезу 4-алкил-4-гидрокси-3-(тетразол-1-ил)-2-алкенонитрилов – потенциальных биологически активных веществ и строительных блоков в синтезе гетероциклических соединений и энергетических веществ.

Исследована реакция нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот с важными фармакофорными молекулами (алифатическими аминокислотами) в биомиметических условиях (водная среда, комнатная температура) и осуществлен направленный синтез иминодигидрофуранов, содержащих способные к дальнейшей модификации группировки (амино-, имино-, карбокси-).

Впервые реализована реакция нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот с цианистоводородной кислотой, генерируемой *in situ* системой $KCN\text{-}NH_4Cl\text{-}H_2O\text{-}MeOH$. Показано, что взаимодействие протекает хемо-, регио- и стереоселективно с образованием *Z*-динитрилов. Последние в присутствии NaOH в метаноле подвергаются основно-каталитической изомеризации и циклизации и, присоединяя метанол, образуют функционализированные иминодигидрофураны.

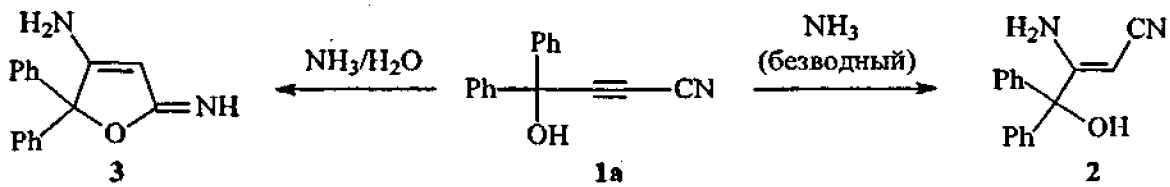
Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 7 докладов. Полученные данные представлялись на International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry (Moscow, 2004), VII и VIII Научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004; Казань, 2005), Международном рабочем совещании "Происхождение и эволюция биосферы" (Новосибирск, 2005), Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006).

Объем и структура работы. Диссертация содержит 155 страниц машинописного текста (19 таблиц, 6 рисунков). Первая глава (обзор литературы) посвящена анализу работ по реакциям *N*-нуклеофилов с замещенными активированными ацетиленами, приводящим к продуктам гетероциклизации (в некоторых случаях и к продуктам присоединения); во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами, списком цитируемой литературы (169 источников) и приложением (таблица синтезированных соединений).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

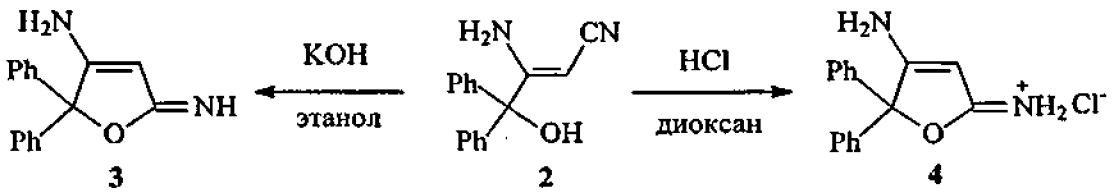
1. Присоединение аммиака и метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрилу

Впервые осуществлен направленный синтез сопряженных гетероциклических систем – иминодигидрофуранов, содержащих ароматические заместители, и показано, что 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрил **1a** реагирует (-33°C, 3 ч) с безводным жидким аммиаком, стереоселективно образуя *Z*-3-амино-4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутенонитрил **2** с выходом 70%. При проведении реакции в 25%-ном водном растворе аммиака образующийся алкенонитрил **2** подвергается внутримолекулярной циклизации, образуя 4-амино-5,5-дифенил-2,5-дигидро-2-иминофуран **3**.

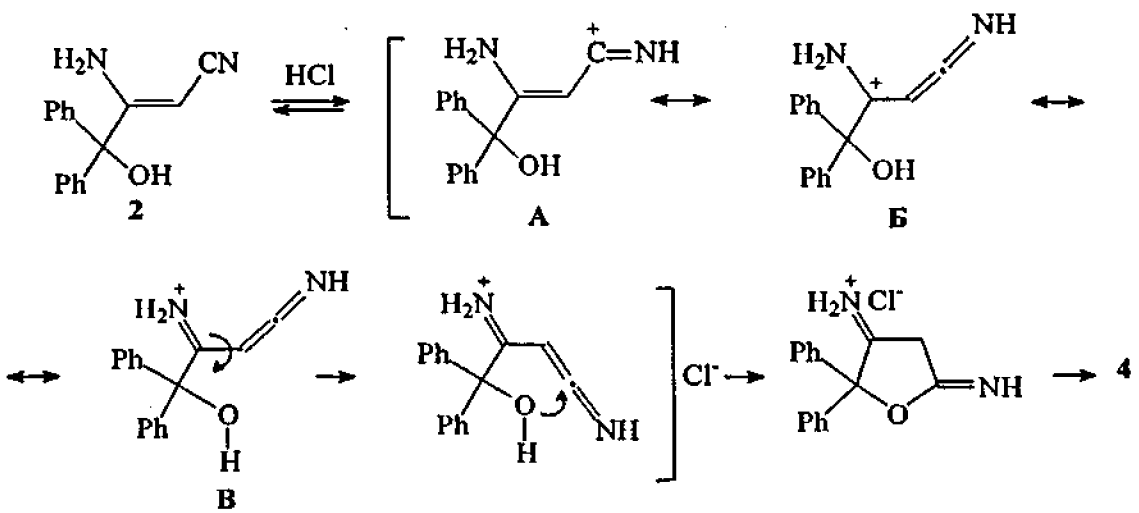


Алкенонитрил **2** при хранении при комнатной температуре частично подвергается внутримолекулярной циклизации в иминодигидрофуран **3**. В то же время в присутствии KOH (20-25°C, 2 ч, EtOH) алкенонитрил **2** количественно переходит в иминодигидрофуран **3**. Под действием основания алкенонитрил **2**, вероятно, претерпевает изомеризацию в *E*-изомер, способный к внутримолекулярной циклизации. Кроме того, основание облегчает ионизацию гидроксила.

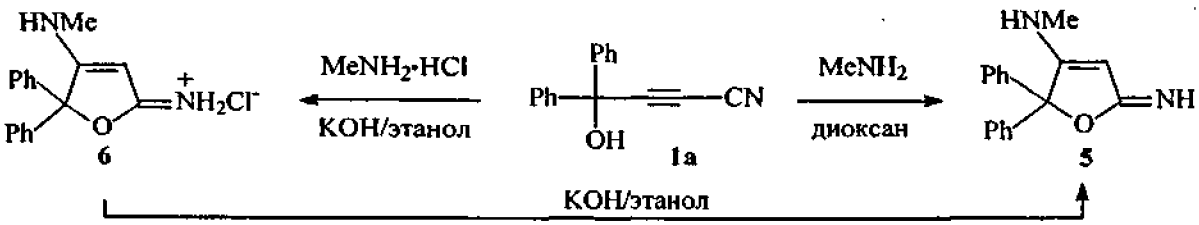
Аналогичная внутримолекулярная циклизация с участием групп OH и CN происходит под действием газообразного хлористого водорода, пропущенного через раствор алкенонитрила **2** в диоксане (20-25°C, 3 ч). В этом случае образуется гидрохлорид иминодигидрофурана **4** с выходом 96%.



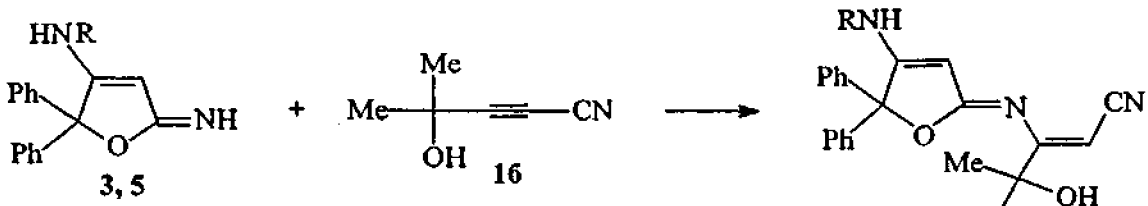
Циклизация, очевидно, начинается с протонирования нитрильной группы и образования мезомерного катиона **А** ↔ **Б** ↔ **В**, в котором вращение по связи C_2 – C_3 облегчается, и снимается стерическое ограничение (*Z*-конфигурация исходного алкенонитрила) на внутримолекулярное присоединение гидроксила к нитрильной группе, трансформированной в азааллиленовую систему.



Нуклеофильное присоединение метиламина к гидроксиалкинонитрилу **1а** протекает в мягких условиях (20-25°С, 1 ч, диоксан) с образованием 2,5-дигидро-5,5-дифенил-2-имино-4-метиламинофурана **5** с выходом 84%. При использовании в этой реакции гидрохлорида метиламина (50°С, 3 ч, КОН, этанол) образуется гидрохлорид иминодигидрофурана **6**, нейтрализация которого эквимольным количеством КОН (20-25°С, 2 ч, этанол) приводит к иминодигидрофурану **5**.



Иминодигидрофураны **3, 5** взаимодействуют с гидроксиалкинонитрилом **1б** (20-50°С, 0.5-3 ч, ацетонитрил) с образованием 2,5-дигидро-5,5-дифенил-2-(3-гидрокси-3-метил-1-цианобут-1-енил-2)имино-4-амино(метиламино)фуранов **7а,б**.

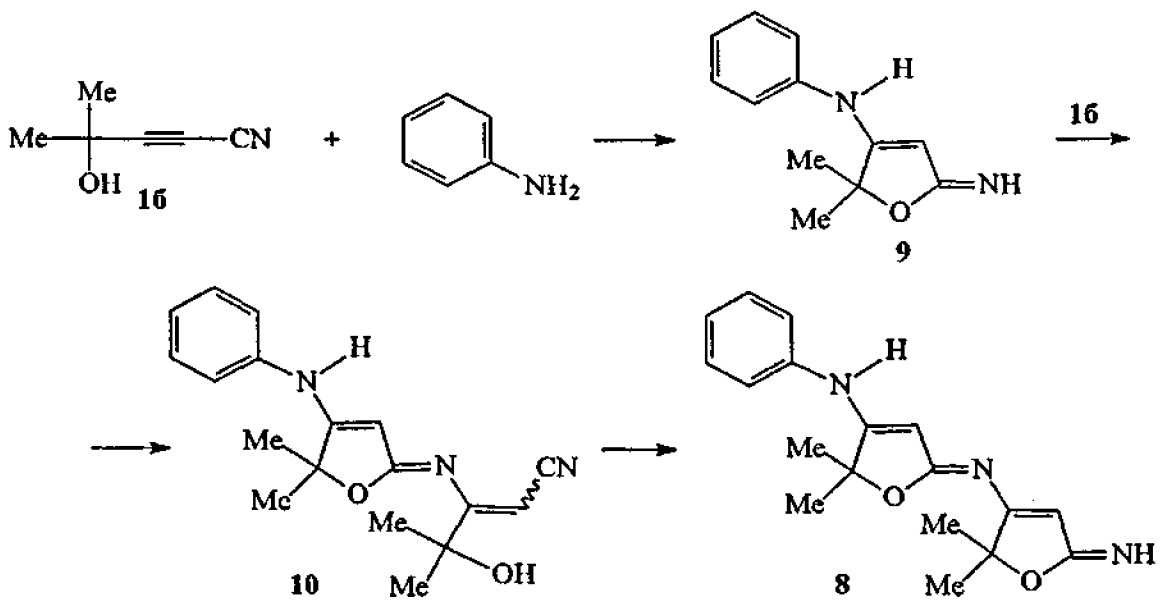


3: R = H;
5: R =Me;
7: R = H (**а**), Me (**б**)

Таким образом, в результате реакции нуклеофильного присоединения аммиака и метиламина к гидроксиалкинонитрилу **1а** осуществлен направленный синтез сопряженных гетероциклических систем – иминодигидрофуранов, содержащих ароматические заместители.

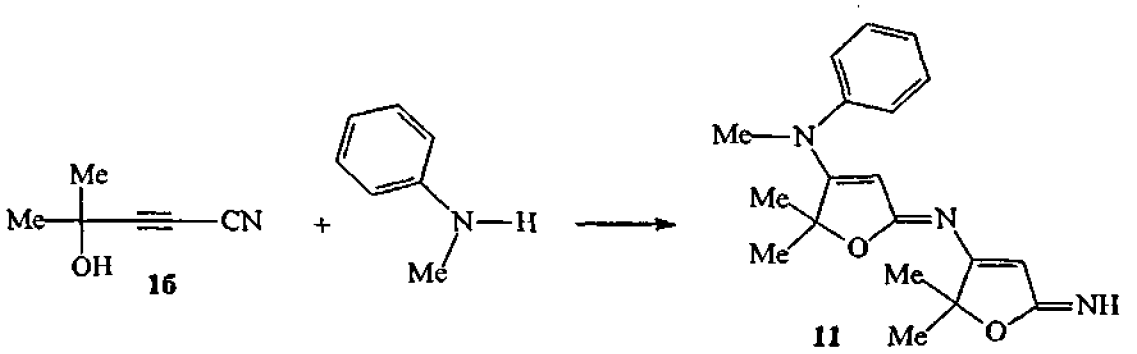
2. Стереоселективный синтез бис(иминодигидрофуранов) из 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила и ароматических аминов в одну препаративную стадию

Показано, что в отличие от первичных аминов алифатического ряда, присоединяющихся к гидроксиалкинонитрилу **1б** при комнатной температуре за 1-2 ч с образованием аддуктов 1:1, анилин в этой же реакции (мольное соотношение 1:1, 20-25°С, ацетонитрил) последовательно реагирует с двумя молекулами гидроксиалкинонитрила **1б** и образует аддукт 1:2 – бис(иминодигидрофуран) **8**, выход которого через 30 суток составляет 42%.



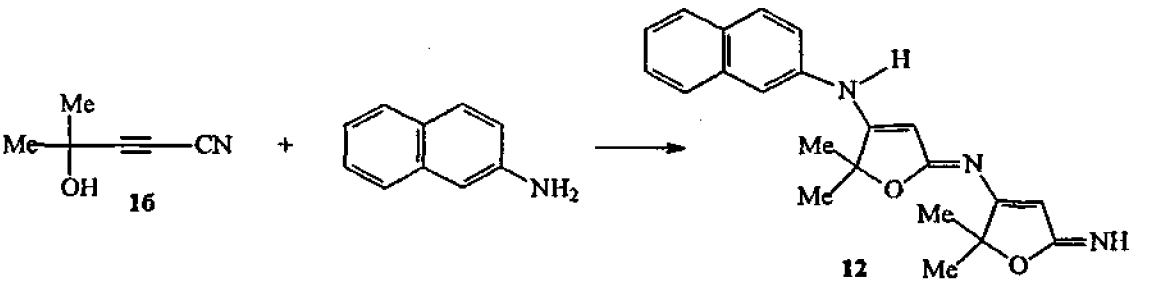
Очевидно, иминогруппа первоначально образующегося моно(иминодигидрофурана) **9** (зациклизованного аддукта 1:1) успешно конкурирует с аминогруппой анилина за тройную связь гидроксиалкинонитрила **1б**. Это приводит к образованию алкенонитрила **10**, который циклизуется в бис(иминодигидрофуран) **8**. Дальнейшее исследование этой реакции показало, что в более жестких условиях (75-80°С, 14 ч, ацетонитрил) выход бис(иминодигидрофурана) **8** увеличивается до 54%.

Ожидалось, что *N*-метиланилин с гидроксиалкинонитрилом **1б** будет реагировать в более мягких условиях, поскольку он является несколько более сильным основанием, чем анилин (pK_a 4.85 и 4.58, соответственно). Но, оказалось, что реакция при 80°С (20 ч, ацетонитрил) не доходит до конца. Формирование бис(иминодигидрофурана) **11** завершается полностью только после дополнительного выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 суток.

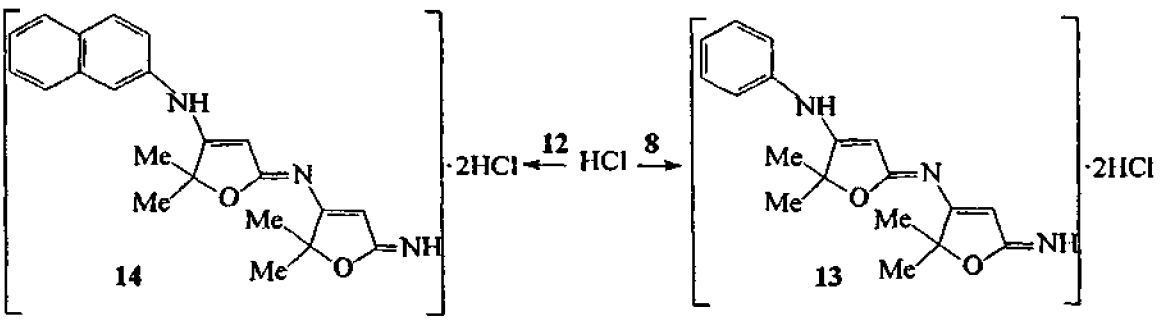


Таким образом, стерические ограничения, накладываемые метильной группой на реакцию присоединения *N*-метиланилина к тройной связи гидроксиалкинонитрила **1б**, более существенные, чем незначительное повышение основности адденда.

2-Нафтиламин взаимодействует с гидроксиалкинонитрилом **1б** по аналогичной схеме (70°С, 40 ч, ацетонитрил), и единственным продуктом реакции является бис(иминодигидрофуран) **12**, выход 56%.



Под действием газообразного хлористого водорода, бис(иминодигидрофураны) **8**, **12** образуют соли **13**, **14** с выходом 92-95% по двум атомам азота.



Строение синтезированных бис(иминодигидрофуранов) подтверждено ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектрами, а также данными рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристалла бис(иминодигидрофурана) **8** (рис. 1). Принципиальным результатом РСА является то, что впервые удалось установить конфигурацию

иминогрупп (*син-* по отношению к атому кислорода фуранового кольца) в иминодигидрофурановых фрагментах, образующихся за счет внутримолекулярной циклизации промежуточных гидроксиалкенонитрилов. Эта реакция является типичным завершением атаки многих нуклеофилов на связь C≡C гидроксиалкинонитрилов [таких как **1б** и его гомологов], однако до сих пор стерическая направленность последующей нуклеофильной атаки гидроксила на нитрильную группу оставалась неизвестной. Теперь же, по крайней мере для изученных в данной работе реакций, является доказанным, что формирование иминодигидрофурановых структур при циклизации гидроксиалкенонитрилов – стереоселективный процесс, приводящий к иминогруппам *син*-конфигурации по отношению к атому кислорода фуранового кольца.

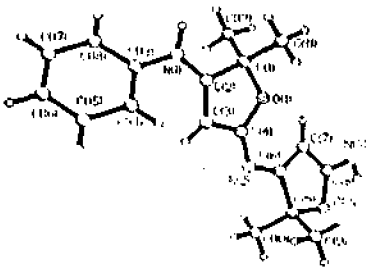
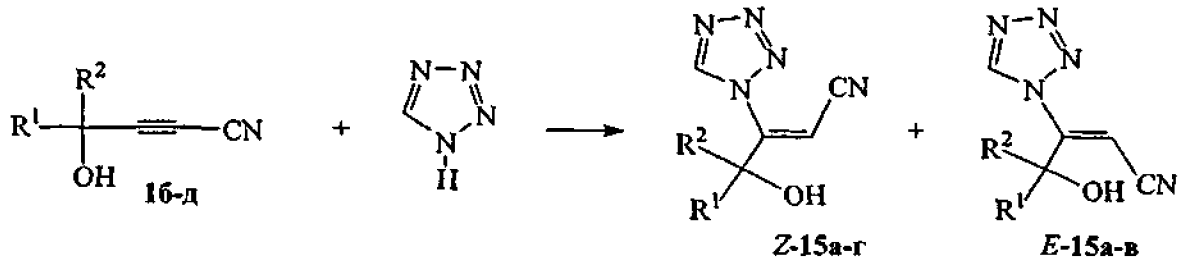


Рис. 1. Молекулярная структура 4-анилино-2,5-дигидро-5,5-диметил-2-(2,5-дигидро-5,5-диметил-2-имино-4-фурил)иминофурана 8.

Таким образом, в результате каскадных реакций гидроксиалкинонитрила **1б** с анилином, *N*-метиланилином и 2-нафтиламином осуществлена однореакторная сборка полисопряженных гетероциклических систем – ариламино-бис(иминодигидрофуранов). Соединения этого класса – перспективные строительные блоки для тонкого органического синтеза и биологически активные вещества, а развитый подход может быть использован для направленного конструирования новых материалов для оптоэлектроники.

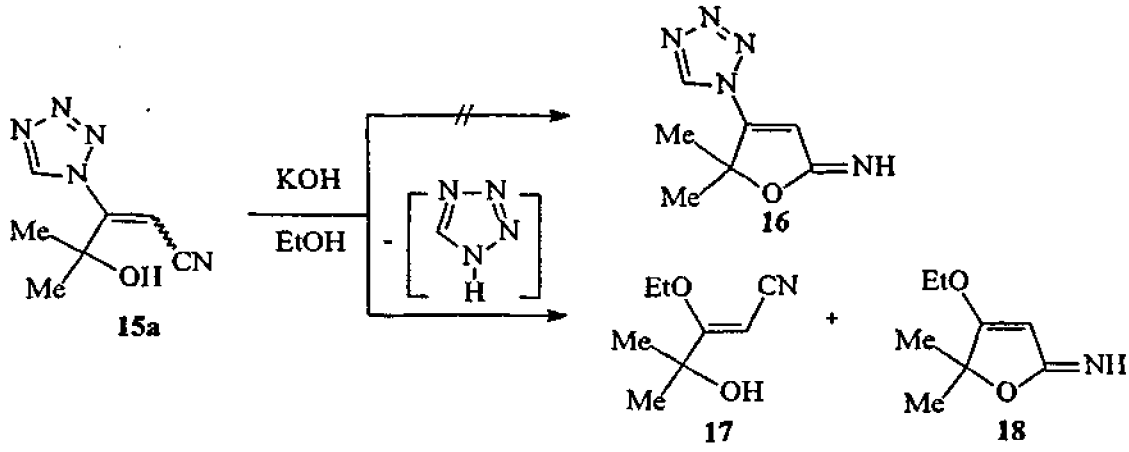
3. Нуклеофильное присоединение тетразола к гидроксиалкинонитрилам

Реакция гидроксиалкинонитрилов **1б-д** с тетразолом протекает региоспецифично в среде растворителя (ТГФ или ДМСО) в присутствии гидроксидов щелочных металлов (4-15 мас% NaOH, KOH) с образованием *E*-, *Z*-алкенонитрилов **15а-г** (выход 6-69%).



1: $R^1 = R^2 =$ Me (**б**); $R^1 =$ Me, $R^2 =$ Et (**в**); $R^1 =$ Me, $R^2 = t$-Bu (**г**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**д**)
15: $R^1 = R^2 =$ Me (**а**); $R^1 =$ Me, $R^2 =$ Et (**б**); $R^1 =$ Me, $R^2 = t$-Bu (**в**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**г**)

Исследование внутримолекулярной циклизации *E*-, *Z*-алкенонитрила **15а** показало, что в мягких условиях (10% КОН, 23-25°С, 3.5 ч, этанол) он не образует ожидаемый иминодигидрофуран **16**, а обменивает тетразолильный радикал на этоксигруппу, образуя алкенонитрил **17** и продукт его циклизации – 5,5-диметил-4-этокси-2,5-дигидро-2-иминофуран **18**.



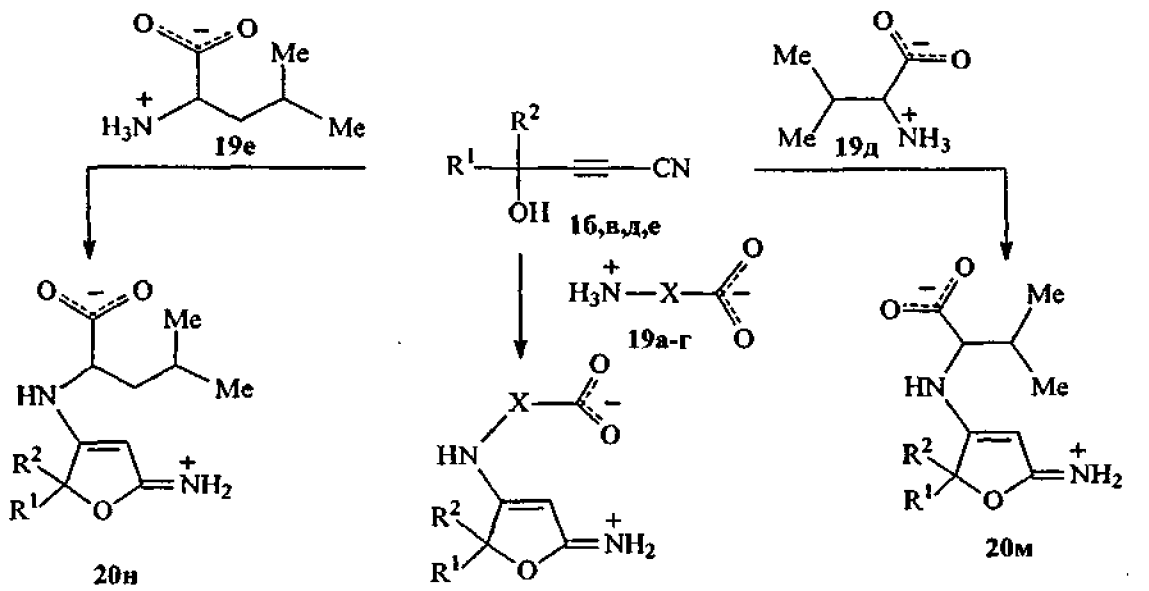
15а **16** **17** **18**

Следовательно, в изученных условиях наблюдаются необычное нуклеофильное замещение тетразольного радикала алкенонитрила **15** на этоксигруппу и частичная циклизация образующегося алкенонитрила **17** в иминодигидрофуран **18**.

Таким образом, найден подход к синтезу 3-тетразолил-2-алкенонитрилов, которые являются потенциальными биологически активными соединениями и строительными блоками для синтеза более сложных гетероциклических систем.

4. Аминокислоты с иминодигидрофурановыми заместителями

Исследована реакция гидроксиалкинонитрилов **1б,в,д,е** с фармакофорными молекулами, несущими амино- и карбоксифункции – аминокислотами **19а-е**, и показано, что алифатические аминокислоты [глицин (**а**), *β*-аланин (**б**), *γ*-аминомасляная (**в**) и *ε*-аминокапроновая (**г**) кислоты, *d,l*-валин (**д**), *d,l*-лейцин (**е**)] и гидроксиалкинонитрилы **1б,в,д,е** реагируют в биомиметических условиях (5-7% NaOH, комнатная температура, вода), хемо- и региоселективно, образуя соответствующие аминокислоты с иминодигидрофурановыми заместителями **20а-н** (выход 61-98%).



1: $R^1 = R^2 =$ Me (**б**); R^1 = Me, R^2 = Et (**в**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**д**), $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$ (**е**);
20: $R^1 = R^2 =$ Me, X = CH_2 (**а**); R^1 = Me, R^2 = Et, X = CH_2 (**б**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$, X = CH_2 (**в**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$, X = CH_2 (**г**); $R^1 = R^2$ = Me, X = $(CH_2)_2$ (**д**); R^1 = Me, R^2 = Et, X = $(CH_2)_2$ (**е**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$, X = $(CH_2)_2$ (**ж**); $R^1 = R^2$ = Me, X = $(CH_2)_3$ (**з**); R^1 = Me, R^2 = Et, X = $(CH_2)_3$ (**и**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$, X = $(CH_2)_3$ (**к**); $R^1 = R^2$ = Me, X = $(CH_2)_5$ (**л**); $R^1 = R^2$ = Me (**м, н**)

Методом рентгеноструктурнного анализа монокристалла соединения **20а** показано, что синтезированные соединения в твердом состоянии существуют в виде цвиттер-ионов (рис. 2).

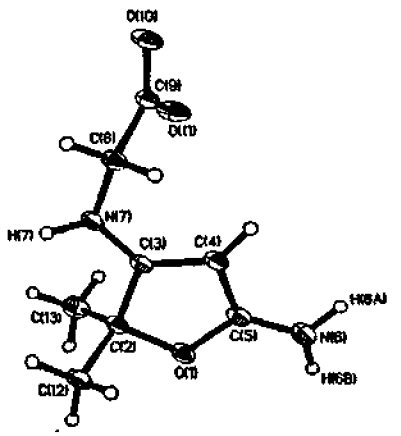


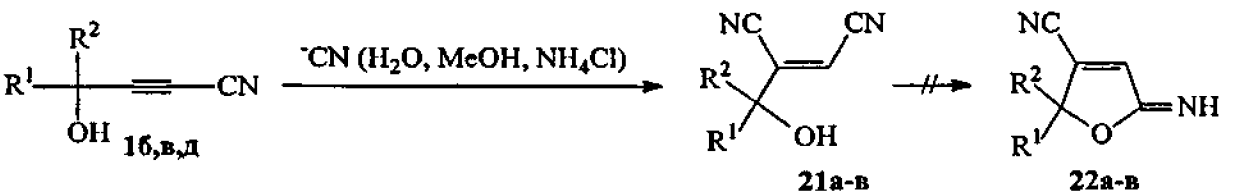
Рис. 2. Молекулярная структура 2-[5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидрофуранил)амино]уксусной кислоты **20а**.

Таким образом, на основе реакции алифатических аминокислот и гидроксиалкинонитрилов осуществлен направленный синтез новых аминокислот, содержащих структуры с иминодигидрофурановыми фрагментами, способные к дальнейшей модификации – потенциальные лекарственные средства новых поколений и строительные блоки для их дизайна.

5. Реакции цианид-иона с гидроксиалкинонитрилами

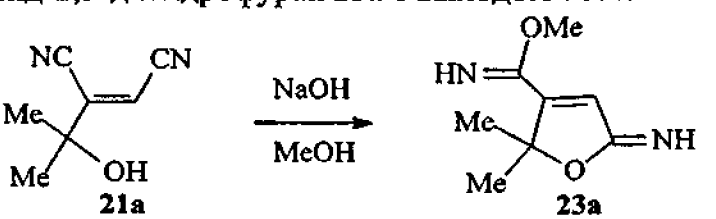
5.1. Взаимодействие цианид-иона с гидроксиалкинонитрилами в присутствии NH_4Cl

Реакция гидроксиалкинонитрилов **1б,в,д** с цианистоводородной кислотой, генерируемой *in situ* из KCN в системе H_2O-MeOH-NH_4Cl, протекает (20-25°C, 24 ч) хемо-, регио- и стереоселективно и приводит к *Z*-динитрилам **21а-в** (выход 70-95%). В условиях реакции ожидаемой циклизации аддуктов **21** в иминодигидрофураны **22а-в** не происходит.



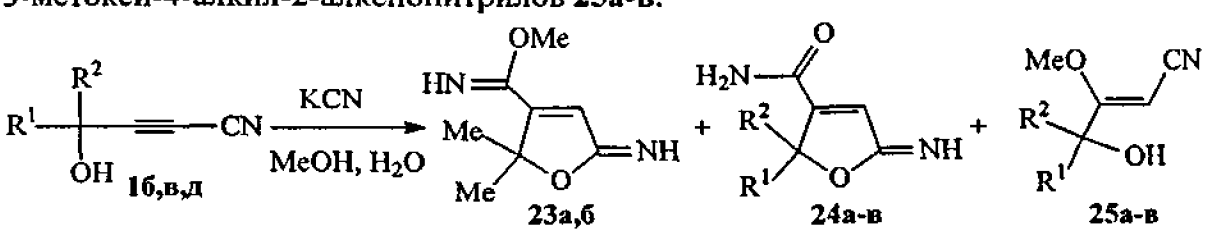
1: $R^1 = R^2$ = Me (**б**); R^1 = Me, R^2 = Et (**в**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**д**)
21: $R^1 = R^2$ = Me (**а**); R^1 = Me, R^2 = Et (**б**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**в**)

В присутствии 15 мас% NaOH в метаноле динитрил **21а** в мягких условиях (20-25°C, 1 ч) образует единственный продукт – 2-имино-5,5-диметил-4-метоксикарбимид-2,5-дигидрофуран **23а** с выходом 76%.



5.2. Реакции цианид-иона с гидроксиалкинонитрилами в водном метаноле

При исключении из реакционной среды NH_4Cl взаимодействие цианид-иона с гидроксиалкинонитрилами **1б,в,д** протекает быстрее (20-25°C, 2 ч), но хемоселективность реакции нарушается. Вместо динитрилов **21а-в** или иминодигидрофуранов **22а-в** образуется смесь: иминодигидрофуранов **23а,б**, 2-имино-5,5-диалкил-4-карбоксиамид-2,5-дигидрофуранов **24а-в** и 4-гидрокси-3-метокси-4-алкил-2-алкенонитрилов **25а-в**.



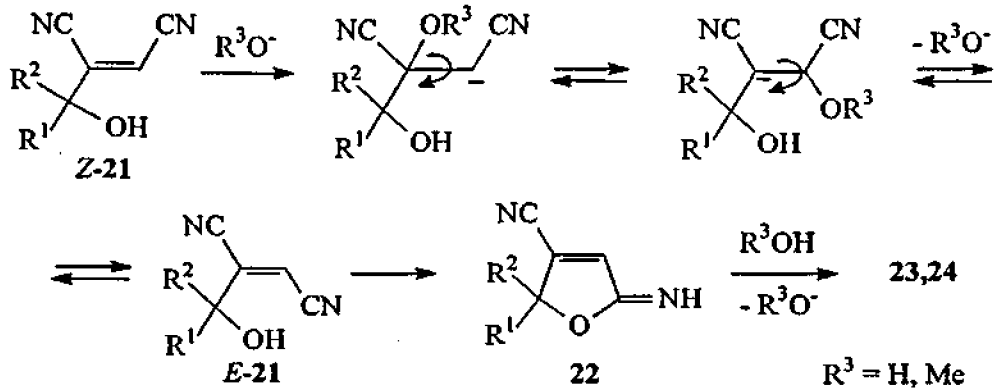
1: $R^1 = R^2$ = Me (**б**); R^1 = Me, R^2 = Et (**в**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**д**)
23, 24, 25: $R^1 = R^2$ = Me (**а**); R^1 = Me, R^2 = Et (**б**); $R^1 - R^2 = (CH_2)_5$ (**в**)

Иминодигидрофураны **23, 24**, по-видимому, образуются через динитрилы **21**, которые в отсутствие NH_4Cl в условиях нарастающей концентрации гидроксид- и метоксид-ионов за счет реакций:

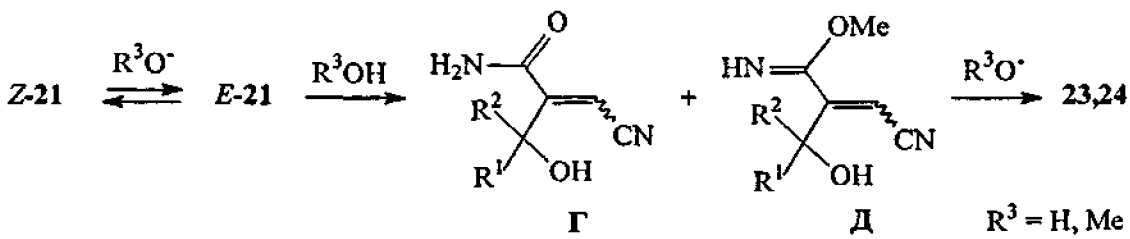
1 + KCN + H_2O ⟶ **21** + KOH

1 + KCN + MeOH ⟶ **21** + KOMe

подвергаются основно-каталитической изомеризации:

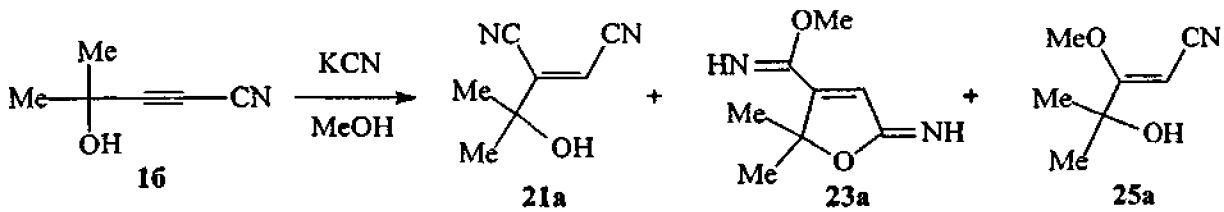


Разумеется, основно-каталитическая гидратация или метанолиз нитрильной группы может иметь место не только в промежуточном иминодигидрофуране **22**, но и в динитрилах *Z*-**21** и *E*-**21** с последующей циклизацией интермедиатов **Г** и **Д**:



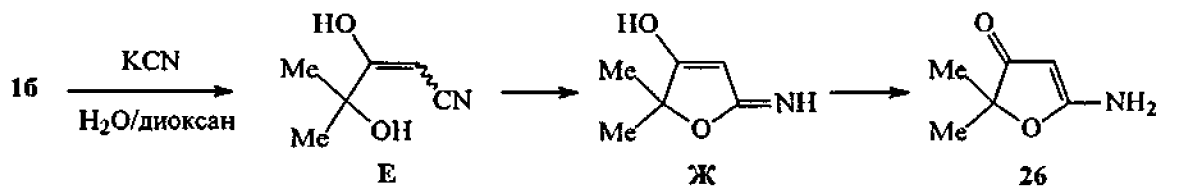
5.3. Трансформация гидроксиалкинонитрилов в присутствии цианид-иона

В метаноле (20-25°С, 1 ч) цианид калия реагирует с гидроксиалкинонитрилом **1б** с образованием смеси динитрила **21а**, иминодигидрофурана **23а** и алкенонитрила **25а** в соотношении 2:1:2 (данные ЯМР ^1H и хромато-масс-спектрометрии).



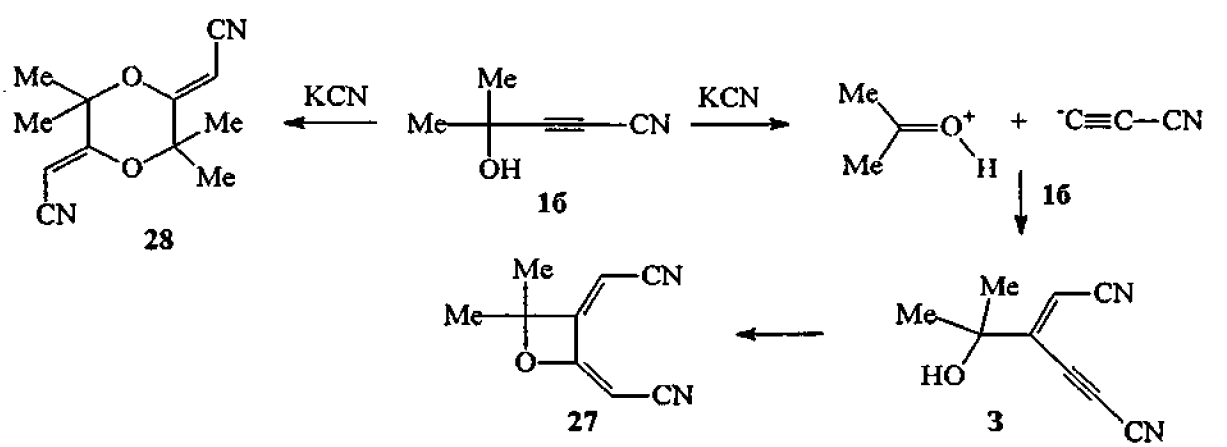
Цианид калия служит как реагентом, так и основанием, в присутствии которого происходит одновременно три реакции: присоединение цианид-иона и метанола к тройной связи гидроксиалкинонитрила **1б**, а также циклизация образующегося динитрила **21а** в иминодигидрофуран **22а** и последующее присоединение метанола к нитрильной группе последнего с образованием иминодигидрофурана **23а**.

Проведение реакции гидроксиалкинонитрила **1б** с KCN в водном диоксане (20-25°С, 4 ч) приводит к получению 2-амино-5,5-диметил-3,5-дигидрофуран-4-она **26** с выходом 17%.



В этом случае цианид калия катализирует присоединение гидроксид-иона к тройной связи гидроксиалкинонитрила **1б** с образованием интермедиата **Е**, который далее циклизуется в гидроксииминодигидрофуран **Ж** с последующей изомеризацией в аминофуранон **26**.

В системе KCN-диоксан гидроксиалкинонитрил **1б** подвергается ряду превращений. В реакционной смеси методами ЯМР ^{1}H и хромато-масс-спектрометрии наряду с непрореагировавшим гидроксиалкинонитрилом **1б** обнаружены 2,2-диметил-3,4-ди(цианометилен)оксетан **27** и 2,5-ди(цианометилен)-1,4-диоксан **28**, 13:20:1, соответственно.



Образованию оксетана **27** предшествует обратная реакция Фаворского, в результате которой гидроксиалкинонитрил **1б** распадается на протонированный ацетон и анион цианацетилена. Последний присоединяется ко второй молекуле гидроксиалкинонитрила **1б** как нуклеофил, образуя дициановинилпацетилен **3**, циклизующийся далее в оксетан **27**. 1,4-Диоксан **28** – продукт димеризации гидроксиалкинонитрила **1б**. Следовательно, цианид калия в этом случае

выступает не как нуклеофил-адденд, а как основный катализатор, стимулирующий присоединение к тройной связи аниона цианацетилена и гидроксильной группы в интермедиате **3**.

Таким образом, цианистоводородная кислота, генерируемая *in situ* в системе KCN-NH_4Cl-H_2O-MeOH, реагирует с гидроксиалкинонитрилами, образуя стереоселективно и практически количественно *Z*-2-(1-гидрокси-1-алкил)-2-бутенодинитрилы, тогда как цианид-ион в зависимости от условий реакции (KCN в метаноле, водном метаноле, водном диоксане или безводном диоксане) образует с теми же гидроксиалкинонитрилами 2-имино-5,5-диалкил-4-метоксикарбимид-2,5-дигидрофураны, 2-имино-5,5-диалкил-4-карбоксиамид-2,5-дигидрофураны, 4-гидрокси-3-метокси-4-алкил-2-алкенонитрилы, 2-амино-3,5-дигидрофуранон, 2,2-диметил-3,3-ди(цианометилен)оксетан и 2,5-ди(цианометилен)-3,3,6,6-тетраметил-1,4-диоксан.

Выводы

1. Проведено систематическое исследование реакции присоединения *N*-содержащих нуклеофилов (аммиак, метиламин, анилин, *N*-метиланилин, 2-нафтиламин, алифатические аминокислоты, цианид-ион) к нитрилам α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот и показано, что взаимодействие протекает в мягких условиях и сопровождается образованием сложных многофункциональных молекул – алкенонитрилов, моно- и бис(иминодигидрофуранов).
2. В результате присоединения аммиака (25%-ный водный раствор) и метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрилу осуществлен направленный синтез полисопряженных гетероциклических систем – 4-амино(метиламино)-2,5-дигидро-5,5-дифенил-2-иминофуранов, содержащих ароматические заместители. В безводном жидком аммиаке 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрил образует 3-амино-4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутенонитрил, который в присутствии KOH или газообразного хлористого водорода количественно переходит в соответствующий иминодигидрофуран или гидрохлорид иминодигидрофурана.
3. На примере реакции 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила с анилином, *N*-метиланилином и 2-нафтиламином осуществлена однореакторная сборка полисопряженных гетероциклических систем – ариламино-бис(иминодигидрофуранов). Впервые установлено, что формирование иминодигидрофурановых структур при циклизации гидроксиалкенонитрилов – стереоселективный процесс, приводящий к иминогруппам *син*-конфигурации по отношению к атому кислорода фуранового кольца.
4. Реализован синтез 4-алкил-4-гидрокси-3-(тетразол-1-ил)-2-алкенонитрилов присоединением тетразола к нитрилам α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот. При попытке циклизации аддуктов в иминодигидрофураны обнаружено

винильное нуклеофильное замещение тетразольного радикала на этоксигруппу.

5. Впервые исследована реакция нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот с важными фармакофорными молекулами – алифатическими аминокислотами – в биомиметических условиях (водная среда, физиологические температуры) и осуществлен синтез новой группы аминокислот с иминодигидрофурановыми заместителями. Методом рентгеноструктурного анализа монокристалла 2-[5-имино-2,2-диметил-2,5-дигидрофуранил)амино]уксусной кислоты показано, что синтезированные соединения в твердом состоянии существуют в виде цвиттер-ионов.
6. Установлено, что цианистоводородная кислота, генерируемая *in situ* системой KCN-NH_4Cl-H_2O-MeOH, присоединяется к нитрилам α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот хемо-, регио- и стереоселективно, образуя соответствующие динитрилы. Последние в присутствии NaOH в метаноле образуют функционализированные иминодигидрофураны.
7. Показано, что цианид-ион в зависимости от условий реакции (KCN в водных метаноле и диоксане, и безводном метаноле, комнатная температура) с нитрилами α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот образует 2-имино-5,5-диалкил-4-карбоксиамид-2,5-дигидрофураны, а также минорные продукты – 2-имино-5,5-диалкил-4-метоксикарбимид-2,5-дигидрофураны, 4-гидрокси-3-метокси-4-алкил-2-алкенонитрилы и 2-амино-5,5-диметил-2,5-дигидрофуранон. В безводном диоксане KCN катализирует автопревращения нитрилов α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот в 2,2-диметил-3,3-ди(цианометилен)оксетан и 2,5-ди(цианометилен)-3,3,6,6-тетраметил-1,4-диоксан.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Малькина А. Г., Соколянская Л. В., Кудякова Р. Н., Синеговская Л. М., Албанов А. И., Шемякина О. А., Трофимов Б. А. Цианоацетилен и его производные. XXXII. Присоединение аммиака и метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрилу // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – № 1. – С. 64-69.
2. Трофимов Б. А., Малькина А. Г., Шемякина О. А., Кудякова Р. Н., Соколянская Л. В., Синеговская Л. М., Албанов А. И., Смирнов В. И., Кажева О. Н., Чехлов А. Н., Дьяченко О. А. Цианоацетилен и его производные. XXXIII. Стереоселективный синтез бис(иминодигидрофуранов) из 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила и ароматических аминов в одну препаративную стадию // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – № 6. – С. 903-909.
3. Носырева В. В., Малькина А. Г., Шемякина О. А., Косицына Э. И., Албанов А. И., Трофимов Б. А. Цианоацетилен и его производные. XXXIV. Нуклеофильное присоединение тетразола к цианоацетиленам // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – № 8. – С. 1225-1230.

4. Mal'kina A. G., Shemyakina O. A., Nosyreva V. V., Albanov A. I., Klyba L. V., Zhanchipova E. R., Trofimov B. A. Cyanide Ion Addition to α,β-Acetylenic γ-Hydroxyacid Nitriles // Synthesis – 2006. – № 4. – P. 637-640.
5. Mal'kina A. G., Shemyakina O. A., Nosyreva V. V., Albanov A. I., Klyba L. V., Zhanchipova E. R., Trofimov B. A. Transformations of cyanoacetylenic alcohols in the presence of cyanide ion // Mendeleev Commun. – 2006. – № 4. – P. 228-230.
6. Шемякина О. А., Соколянская Л. В., Кудякова Р. Н., Малькина А. Г., Трофимов Б. А. Полисопряженные ариламино-бис(иминодигидрофураны) из α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот и анилинов в одну препаративную стадию // VII Научн. школа-конф. по органической химии. Екатеринбург. – 2004. – С. 164.
7. Шемякина О. А., Кудякова Р. Н., Соколянская Л. В., Малькина А. Г., Трофимов Б. А. Аминоиминодигидрофураны с ароматическими заместителями: присоединение аммиака и метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутинонитрилу // VII Научн. школа-конф. по органической химии. Екатеринбург. – 2004. – С. 165.
8. Mal'kina A. G., Shemyakina O. A., Trofimov B. A. Arylamino-bis(iminodihydrofuranes) from α,β-acetylenic γ-hydroxy acids and anilines // International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry. Moscow. – 2004. – P. 169.
9. Шемякина О. А., Малькина А. Г., Трофимов Б. А. Нуклеофильное присоединение цианид-аниона к нитрилам α,β-ацетиленовых γ-гидроксикислот // Тезисы докладов "VIII Научная школа-конференция по органической химии". Казань. – 2005. – С. 91.
10. Жанчипова Е. Р., Шемякина О. А., Клыба Л. В., Малькина А. Г., Трофимов Б. А. Масс-спектрометрическое исследование алкенонитрилов и 2-имино-2,5-дигидрофуранов при электронной ионизации // Тезисы докладов "VIII Научная школа-конференция по органической химии". Казань. – 2005. – С. 272.
11. Трофимов Б. А., Малькина А. Г., Шемякина О. А., Андриянкова Л. В., Никитина Л. П. Самоорганизация полифункциональных молекул с участием цианацетилена – одного из компонентов межзвездного протовещества // Тезисы докладов Международного рабочего совещания "Происхождение и эволюция биосферы". Новосибирск. – 2005. – С. 145-146.
12. Шемякина О. А., Борисова А. П., Малькина А. Г., Носырева В. В., Трофимов Б. А. Аминокислоты с иминодигидрофурановыми заместителями // Тезисы докладов Международной конференции «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности». Санкт-Петербург, Россия. – 2006. – С. 368.

Отпечатано в ООО «Фрактал»
Г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126
Тираж 100 экз.
Заказ № 4378